

Zusammenfassung

Eine Sekundärprophylaxe der Zytomegalie (CMV)-Retinitis bei Patienten mit AIDS wird allgemein als erforderlich angesehen zur Hinauszögerung von Rezidiven, zur Reduktion der Erblindungsgefahr und zur Verlängerung des Lebens. In der hier vorgestellten Studie wird ein neues Therapiekonzept zur Sekundärprophylaxe der CMV-Retinitis mit Ganciclovir mit dem derzeit gebräuchlichen Protokoll verglichen. Die gleiche Wochengesamtdosis wird dabei auf 3 anstatt 5 Einzeldosen verteilt. Dazu wurden 10 Patienten unter einer Sekundärprophylaxe mit 3mal 10 mg Ganciclovir/kg KG und Woche (Gruppe A) 18 Patienten unter 5mal 6 mg Ganciclovir/kg KG und Woche (Gruppe B) gegenübergestellt. Bei alien Patienten war die Retinitis neu aufgetreten. Die allgemeine und ophthalmologische Ausgangssituation der Gruppen war vergleichbar. Auch die Dauer der Induktionstherapie zur Stabilisierung der Retinitis unterschied sich nicht (17,1 vs. 16,7 Tage; $p = 0,785$). Ein Ausgangsvisus von 0,5 und 0,7 ($p = 0,128$) stabilisierte sich unter der Behandlung bis zum Auftreten eines Rezidivs bei 0,5 für beide Gruppen ($p = 0,875$). 56% der Patienten beider Gruppen zeigten bei Studienbeginn, 56 und 78% bei Studienende ($p = 0,250$) eine zentrale Netzhautbeteiligung. Einen Progredi der Retinitis um mehr als 0,5 Papillendurchmesser (pd) fanden wir nach 63,8 und 64 Tagen ($p = 0,996$), um mehr als 1 pd nach 117,6 und 77,8 Tagen ($p = 0,350$). Der Zeitraum vom Beginn der Rezidivprophylaxe bis zur Erfordernis einer neuen Induktionstherapie betrug in Gruppe A 147,9 und in Gruppe B 131,5 Tage ($p = 0,598$). Eine Therapiepause wegen Nebenwirkungen der Therapie war für im Mittel 1,4 und 8,3 Tage erforderlich ($p = 0,185$). Nach den vorliegenden Ergebnissen ist eine Sekundärprophylaxe der CMV-Retinitis mit 3mal 10 mg Ganciclovir genauso effektiv wie die konventionelle Sekundärprophylaxe mit 5mal 6 mg pro kg KG. Nachteile unter dieser Behandlung wurden nicht gesehen. Sie verbessert die Lebensqualität der Betroffenen eindeutig durch die Einsparung täglicher Infusionsbehandlungen und sollte deshalb Eingang in die klinische Praxis finden. Mögliche darüber hinausgehende Vorteile können nur mit erheblich grösseren Fallzahlen gezeigt werden.

Zur Sekundärprophylaxe der Zytomegalieretinitis mit Ganciclovir*

J. Garweg¹ W Olszowski², V. Knospe², A. Stoehr³, A. Plettenbere, H. Albrecht⁴, H. J. Stellbrink⁴, L. Weitner⁵ und M. Dietrich

¹ Universitäts-Augenklinik Bern

² Augenklinik, Universitäts-Klinikum Eppendorf, Hamburg

³ Infektionsambulanz, Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg

⁴ I. Medizinische Klinik, Universitäts-Klinikum Eppendorf, Hamburg

⁵ Schwerpunktpraxis AIDS, Hamburg

⁶ Klinische Abteilung, B. Nocht-Institut, Hamburg

kundärprophylaxe mit 5mal 6 mg pro kg KG. Nachteile unter dieser Behandlung wurden nicht gesehen. Sie verbessert die Lebensqualität der Betroffenen eindeutig durch die Einsparung täglicher Infusionsbehandlungen und sollte deshalb Eingang in die klinische Praxis finden. Mögliche darüber hinausgehende Vorteile können nur mit erheblich grösseren Fallzahlen gezeigt werden.

Zytomegalieretinitis - AIDS - CMV - Sekundärprophylaxe der Retinitis - Dauertherapie - Ganciclovir

Das humane Zytomegalievirus (CMV) ist die häufigste Ursache der Retinitis des AIDS-Patienten mit einer Inzidenz von etwa 20% [2, 3, 6]. Die CMV-Retinitis läßt sich relativ zuverlässig mit den beiden Virustatika Ganciclovir und Foscarnet behandeln [1, 4, 7, 9, 11, 12, 15, 18].

Infolge der Natur der Grunderkrankung und der intrazellulären Persistenz der Erreger im Körper müssen Retinitisreaktivierungen erwartet werden [13, 16]. Deshalb wird heute eine lebenslange Sekundärprophylaxe von Rezidiven für notwendig erachtet [3, 9, 14]. Die Effektivität einer solchen Rezidivprophylaxe wur-

de durch zahlreiche klinische Studien belegt [3, 8, 11, 14].

Folgende Behandlungsschemata habeas sich durchgesetzt: Die Akutbehandlung mit Ganciclovir erfolgt mit 2mal 5 mg Ganciclovir/kg KG und Tag bis zur Befundstabilisierung (15-30 Tage). Anschließend wird die Dosis auf 7mal 5 mg/kg KG oder alternativ 5mal 6 mg/kg KG und Wochen reduziert. Diese nur v. applizierbare Rezidivprophylaxe muss dann bis zur Besserung des immunologischen Zustands, bei Patienten mit AIDS also lebenslang fortgeführt werden [8, 14, 17]. Eine Mindestwochendosis von 25-30 mg/kg KG sollte nicht unterschritten werden. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit eines neuen Therapieschemas mit 3mal 10 mg Ganciclovir/kg KG und Woche zur Prophylaxe der CMV-Retinitis. Im Vergleich zur herkömmlichen Prophylaxe wird dabei die gleiche Wochengesamtdosis auf 3 anstatt 5-7 Einzelinfusionen verteilt. Dadurch sind Unterschiede in der Wirksamkeit und Toxizität der Therapie denkbar. Für die Patienten bedeutet jede Einsparung von Infusionsbehandlungen ein kleines Stück mehr Unabhängigkeit, was als erhebliche Verbesserung der Lebensqualität empfunden wird. Als Zielgrößen der vergleichenden Studie wurden die Zeit bis zur Erfordernis einer neuen Induktionstherapie oder bis zum Versterben des Patienten festgelegt. Als zusätzliche Bewertungshilfen wurden die Visusänderung und der Retinitis-

* Vortrag gehalten auf der 89. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

progress erfasst. Zum Vergleich der Toxizität der verschiedenen Behandlungsprotokolle mit dem vorwiegend knochenmarkschädigenden Medikament wurden verschiedene hämatologisch-serologische Parameter sowie erforderliche Therapiepausen untersucht.

Patienten und Methode

In die vorliegende Untersuchung wurden alle Patienten zwischen Anfang 1989 und April 1991 aufgenommen, die eine neu aufgetretene und unter Ganciclovirinduktionstherapie stabilisierte CMV-Retinitis bei AIDS zeigten.

Als *Einschlusskriterien* wurden festgelegt:

- Retinitisersterkrankung, keine Rezidive,
- Induktionstherapie mit 2mal 5 mg Ganciclovir/kg KG und Tag für 14-28 Tage,
- Stabilisierung der Retinitis unter der Induktionstherapie und
- Zahl der neutrophilen Granulozyten nicht <500/pl.

Folgende *Ausschlusskriterien* wurden definiert:

- primäre Therapieversager (nicht ausreichende Stabilisierung der Retinitis nach 28 Tagen Induktionstherapie),
- Induktionstherapie mit Foscarnet,
- mehr als 1 Retinitisepisode und
- mehr als 1 Tag Pause zwischen der Induktionstherapie und dem Beginn der Rezidivprophylaxe.

Die Patienten der einen Gruppe wollten oder konnten aus persönlichen oder sozialen Gründen tägliche Infusionen nicht durchführen (Gruppe A). Alle diese Patienten waren ausführlich aufgeklärt worden, dass sie vorzeitig mit einem Rezidiv zu rechnen

hätten, wenn sie von der empfohlenen Therapie abwichen. Bestanden sie dennoch auf einer Therapieminimierung, wurde eine Dosierung von 3mal 10 mg Ganciclovir/kg KG und Wochen v. vorgeschlagen. Die im gleichen Beobachtungszeitraum mit einer Regeltherapie mit 5mal 6 mg Ganciclovir/kg KG und Woche behandelten Patienten bildeten die Kontrollgruppe (Gruppe B).

Von allen Patienten wurden das Alter und das Geschlecht, die anamnestisch ermittelte Dauer der HIV-Infektion und die Zeit seit der ersten AIDS-definierenden opportunistischen Infektion dokumentiert. Weiter wurden die Vor- und Begleitmedikationen, insbesondere antiretrovirale und Chemotherapie sowie Unterbrechungen dieser Behandlungen erfasst.

Zweiwöchentlich wurde der beste korrigierte Visus ermittelt, und die Patienten wurden in Mydriasis funduskopiert. Alle 6 Wochen, zusätzlich bei dem Verdacht auf einen Progress der Erkrankung, wurde eine 600-

Fundus-Fotografie, bei einer peripher liegenden Retinitis ausserdem eine Fotodokumentation des zentralen Retinitisrandbereichs, soweit möglich, durchgeführt.

Der Studienbeginn wurde definiert als Beginn der Rezidivprophylaxe. Als Endpunkt der Studie wurde die Erfordernis einer erneuten Induktionstherapie bei progredienter Retinitis oder das Versterben des Patienten festgelegt. Die Festlegung eines behandlungsbedürftigen Retinitisprogresses und die Indikation zu einer erneuten Induktionstherapie erfolgte für alle Patienten durch denselben Untersucher (JG).

Die Festlegung einer behandlungsbedürftigen Retinitisreaktivierung unterliegt subjektiven Kriterien des Untersuchers. Deshalb wurden zusätzlich die Zeitpunkte für einen Progress der Retinitis um 0,5 und 1,0 Papillendurchmesser (pd) nach zentral anhand der regelmässig angefertigten Fundusfotografien ermittelt. Dabei wurden alle Fotografien von einem einzigen Untersucher (WO) ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten analysiert. Hierzu wurde die Einteilung des Augenhintergrunds in 3 Zonen vorgenommen (Abb. 1).

Für die statistische Analyse wurde wegen der retrospektiven Datenerhebung und der kleinen Gruppenstärke das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt.

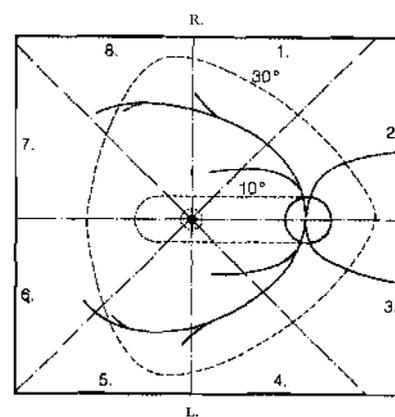


Abb. 1. CMV-Retinitis –

Die Zahlen numerieren die einzelnen Netzhautsektoren, die gestrichelten Linien begrenzen Zone 1 und 2

Ergebnisse

Insgesamt wurden 31 Patienten in die Studie aufgenommen. In Gruppe A (3mal 10 mg Ganciclovir/kg KG und Woche) konnten 12 Patienten und in

Tabelle 1
Daten zur Vergleichbarkeit der Gruppen

	Einheit	Gruppe A ^a		Gruppe B ^b		p-Wert
		Wert	SD	Wert	SD	
Anzahl Patienten	n	10		18		
Alter der Patienten	Jahre	37,1	7	40,9	8	0,222
HIV-Diagnose seit	Monate	50,7	21	35,3	22	0,087
Diagnose AIDS seit	Monate	11,0	8	14,0	10	0,588
AZT-Vortherapie		60	52	61	50	0,956
AZT-Kotherapie		20	42	11	32	0,537

SD, Standardabweichung

^a 3 mal 10 mg Ganciclovir/kg KG und Woche,

^b 5 mal 6 mg Ganciclovir/kg KG und Woche

Tabelle 2
Augenbeteiligung

	Gruppe A ^a		Gruppe B ^b		p-Wert
	Wert	SD	Wert	SD	
1 Auge [n]	8		9		
Beide Augen [n]	2		9		0,128
Netzhautbeteiligung (% (SD))					
Zone 1	58	52	48	51	0,569
Zone 2	83	39	67	48	0,298
Zone 3	75	45	72	47	0,774

SD, ^a, ^b Siehe Tabelle 1

Tabelle 3

Visusentwicklung unter Sekundärprophylaxe

Zeitpunkt	Gruppe A ^a		Gruppe B ^b		p-Wert
	Wert	SD	Wert	SD	
Beginn Induktionstherapie	0,48	0,27	0,66	0,34	0,128
Beginn Rezidivprophylaxe	0,59	0,31	0,66	0,37	0,581
10 Wochen Rezidivprophylaxe	0,54	0,35	0,66	0,38	0,431
Ende der Rezidivprophylaxe	0,49	0,34	0,47	0,39	0,875

SD, ^a, ^b Siehe Tabelle 1

Tabelle 4

Retinitisprogress unter Ganciclovirsekundärprophylaxe

Zone	Einheit	Gruppe A ^a		Gruppe B ^b		p-Wert
		Wert	SD	Wert	SD	
1		3,2	18	8,9	29	0,334
2		22,6	43	11,1	32	0,182
3		16,1	37	13,3	34	0,738

SD, ^a, ^b Siehe Tabelle 1

Tabelle 5

Zentrale Netzhautbeteiligung der Zone 1 (%)

Zeitpunkt	Gruppe A ^a		Gruppe B ^b		p-Wert
	Wert	SD	Wert	SD	
Beginn der Rezidivprophylaxe	56	53	56	51	1,000
10 Wochen Rezidivprophylaxe	58	52	48	51	0,569
Ende der Rezidivprophylaxe	56	53	78	47	0,250

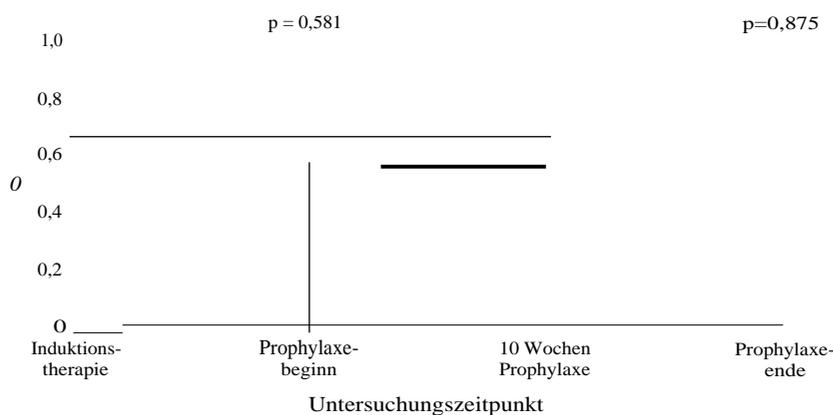
SD, ^a, ^b Siehe Tabelle 1

Abb. 2. Visusänderung der betroffenen Augen der Studie von Abb. 1, t 3mal 10 mg/kg und Woche (Gruppe A mit 12 Augen/10 Patienten), + 5mal 6 mg/kg und Woche (Gruppe B mit 27 Augen/18 Patienten)

Gruppe B (5mal 6 mg Ganciclovir/kg KG und Woche) 19 Patienten eingeschlossen werden. Bei der

mussten jedoch 2 Patienten der Gruppe A und 1 Patient aus Gruppe B wieder ausgeschlossen werden. Ein Patient in Gruppe B hatte die Therapie selbst geändert, ohne dass ein Rezidiv aufgetreten war (Patient 28). Ein Patient aus Gruppe A hatte nicht unmittelbar nach dem Ende der Induktionstherapie die Studienmedikation von 3mal 10 mg Ganciclovir erhalten (Patient 13), ein weiterer (Patient 12) bot bereits die 2. Retinitisepisode.

Die allgemeinen Parameter zur Vergleichbarkeit der Gruppen finden sich in Tabelle 1. Tabelle 2 zeigt die ophthalmologische Ausgangssituation der Gruppen. Danach unterschieden sich die Gruppen bezüglich der allgemeinen und ophthalmologischen Ausgangssituation nicht.

Während der Studie verstarb kein Patient an einer Therapiefolge oder Komplikation seiner CMV-Erkrankung. Ein Patient aus Gruppe A verstarb an einer medikamentös nicht kontrollierten Toxoplasmoseenkephalitis (Patient 6). Zwei Patienten aus Gruppe A (Patienten 6 und 10) und 2 Patienten aus Gruppe B (Patienten 31 und 33) entwickelten eine rhegmatogene Amotio retinae ohne Retinitisrezidiv, die in 2 Fällen erfolgreich chirurgisch behandelt und in 2 Fällen nicht therapiert wurde (Patienten 6 und 33).

Die Visusentwicklung im Verlauf der Retinitisbehandlung geht aus Tabelle 3 und Abb. 2 hervor. Abb. 3 zeigt die Netzhautbeteiligung bei Studienbeginn. Aus Tabelle 4 geht der Anteil an Patienten je Gruppe hervor, die einen Retinitisprogress in eine zentralere Zone unter der Studienmedikation zeigten. Tabelle 5 und Abb. 4 zeigen den Progress der Retinitis in Zone 1 unter der Studienmedikation. Die Dauer der Induktionstherapie, der Sekundärprophylaxe und des Retinitisprogresses anhand der Fundusfotografien sind in Tabelle 6 und Abb. 5 zusammengefasst dargestellt.

Die einzelnen Laborparameter bei Studienbeginn sind in Tabelle 7 aufgelistet. Die Entwicklung der Hämoglobinkonzentration sowie der Leukozyten- und Thrombozytenzahl als

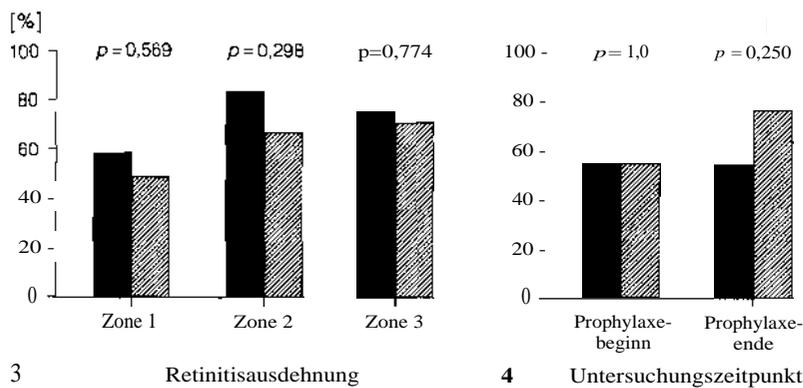


Abb. 3. Netzhautbeteiligung der betroffenen Augen bei Studienbeginn, • 3mal 10 mg/kg und Woche, 5mal 6 mg/kg und Woche, Augen- und Patientenzahlen wie in Abb. 1

Abb. 4. Retinitisprozess in Zone 1 (Symbole s. Legende zu Abb. 3)

Tabelle 6

Sekundärprophylaxe der Retinitis

	Einheit	Gruppe A ^a		Gruppe B ^b		p-Wert
		Wert	SD	Wert	SD	
Induktionstherapie	Tage	17,1	3,0	16,7	3,7	0,785
Rezidivprophylaxe	Tage	147,9	68	131,5	82	0,598
Retinitisprogress >0,5 pd	Tage	63,8	46	64,0	0	0,996
Retinitisprogress >1,0 pd	Tage	117,6	69	77,8	70	0,350
Prophylaxepause	Tage	1,4	4,4	8,3	15,5	0,185

SD, ^a, ^b Siehe Tabelle 1; pd, Papillendurchmesser

Tabelle 7

Laborparameter

	Einheit	Gruppe A ^a		Gruppe B ^b		p-Wert
		Wert	SD	Wert	SD	
Hämoglobin						
Bei Studienbeginn	g/dl	11,1	1,6	11,5	1,6	0,615
Bei Studienende	g/dl	10,7	1,6	11,4	1,7	0,479
Leukozyten						
Bei Studienbeginn	• 10 ³ /uI	2,5	0,6	2,7	2,3	0,818
Bei Studienende	• 10 ³ /uI	1,7	0,4	3,4	1,4	0,012
Thrombozyten						
Bei Studienbeginn	• 10 ⁶ /uI	181,4	63	215,2	48	0,295
Bei Studienende	• 10 ⁶ /uI	211,8	49	187,2	68	0,465
Bei Studienbeginn						
Neutrophile Granulozyten		58,5	12	53,6	18	0,585
Lymphozyten		23,2	13	26,3	11	0,656
CD4-positive Lymphozyten	c/uI	58	12	54	18	0,585
CD8-positive Lymphozyten	c/uI	323	91	790	409	0,131
HIV-p24-Antigen-positiv		50	55	25	50	0,486
CMV-early-antigen-Nachweis		33	58	0	0	0,220

SD, ^a Siehe Tabelle 1

wesentliche Marker einer Knochenmarktoxizität sind aus Tabelle 8 ersichtlich und graphisch in Abb. 6 -8 dargestellt.

Diskussion

Die Studie wurde konzipiert, um festzustellen, ob durch eine Um dosierung der Ganciclovirerhaltungstherapie eine Einsparung von Infusionsbehandlungen zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten möglich ist, ohne die rezidivfreie Zeit zu verkürzen.

Das Ziel war folglich, einen möglichen Unterschied zwischen dem bisher gebräuchlichen Behandlungsschema und dem von uns vorgestellten neuen Behandlungsschema zu finden.

Der Therapieerfolg in der Retinitisbehandlung wird standardisiert nach den Parametern Retinitisprogress, Dauer bis zur erneuten Notwendigkeit einer Induktionstherapie und Visus beurteilt [8, 17].

Anhand dieser Parameter konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden verglichenen Behandlungsformen dargestellt werden. Damit darf die Sekundärprophylaxe mit 3mal 10 mg Ganciclovir/kg KG als äquivalent zu der bisher empfohlenen Behandlung mit 5mal 6 mg/kg KG empfohlen werden. Allerdings sind die Ergebnisse dieser Studie in ihrer Aussage 2fach eingeschränkt: zum einen durch die Art der Datenerhebung und zum zweiten durch die geringen Gruppenstärken.

Wenngleich die Konzeption der Studie prospektiv erfolgte, wurde die Datenerhebung retrospektiv vorgenommen. Die Daten werden jedoch dadurch erhärtet, dass die Auswertung der Fundusfotografien separat durch einen einzigen Untersucher erfolgte, der die Patienten, Befunde und Therapien nicht kannte. Ausserdem erfolgten sämtliche Untersuchungen, die Bewertung der Befunde und die Indikationsstellung zu erneuter Induktionstherapie durch einen einzigen Untersucher, so dass der Untersucher-Bias extrem gering ist.

Wegen der geringen

vor allem der serologischen Befunde nicht möglich. Dies zeigt sich deutlich

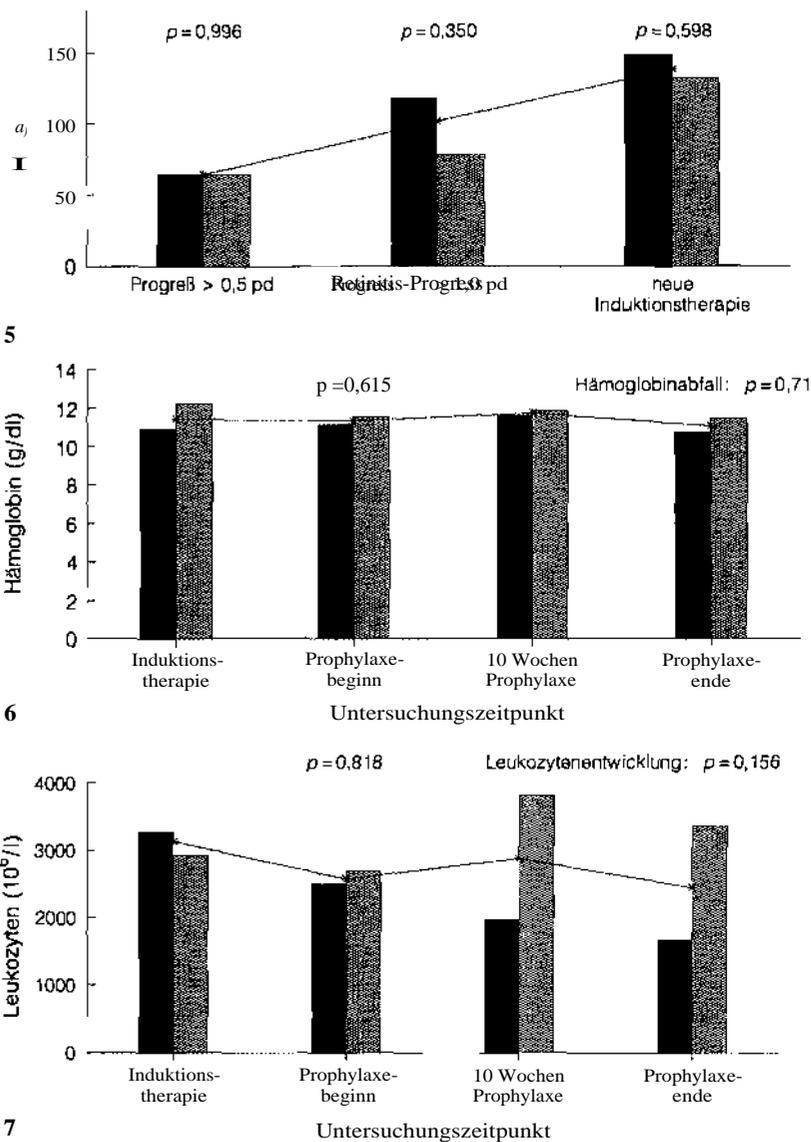


Abb. 5. Studien- und Prophylaxeendpunkte, Einfluss der Begriffsdefinition. Retrospektive einfachblinde Datenanalyse auf der Basis der Fundusfotografien gesamt, restliche Symbole s. Legende zu Abb. 3)

Abb. 6. Änderung der Hämoglobinkonzentration unter der Ganciclovirmediation. Berücksichtigt wurden nur die Bestimmungen, die nicht mehr als 10% vom vorgegebenen Zeitpunkt abwichen (Symbole s. Legende zu Abb. 5)

Abb. 7. Änderung der Leukozytenzahl unter der Ganciclovirtherapie. Berücksichtigt wurden nur die Bestimmungen, die nicht mehr als 10% vom vorgegebenen Zeitpunkt abwichen, Symbole s. Legende zu Abb. 5

Tabelle 8
Änderung der Laborparameter unter Sekundärprophylaxe

	Einheit	Gruppe A'		Gruppe B°		p-Wert
		Wert	SD	Wert	SD	
Hämoglobinänderung	g/dl	-0,6	2,0	-1,0	2,0	0,712
Leukozytenänderung	· 10 ³ /ul	-0,9	0,6	1,1	3,8	0,156
Thrombozytenänderung	· 10 ⁶ /ul	33,0	66	-4,0	86	0,397

SD, a^b Siehe Tabelle 1

an der häufig hohen Standardabweichung einzelner Ergebnisse, die deshalb zu jedem Ergebnis angegeben wurde. Als gesichert kann jedoch gelten, dass grössere Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsformen nicht bestehen, da diese unter den vorgestellten Studienbedingungen erfasst worden wären.

In der Randomisierung findet sich eine Differenz in dem Zeitraum seit dem Bekanntwerden der HIV-Infektion (Tabelle 1), die statistisch fast signifikant ist. Da es sich bei diesen Zahlen um anamnestic Angaben handelt, dürfen sie nicht übermässig bewertet werden. Alle übrigen Daten, insbesondere der Zeitraum seit dem Auftreten des Vollbildes AIDS, zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen, so dass von einer symmetrischen Patientenverteilung ausgegangen werden kann. Betrachtet man die Anzahl der beteiligten Augen und die Lokalisation der Retinitis (Tabelle 2), bestätigt sich diese Annahme. Schliesslich sind der Ausgangsvisus bei Prophylaxebeginn (Tabelle 3) und die Dauer der Induktionstherapie (Tabelle 6), die ebenfalls ein Mass für die Schwere der Retinitis darstellt, in den beiden Gruppen vergleichbar.

Vergleicht man das Ergebnis der Studie, nämlich das Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs, mit den Angaben in der Literatur [4, 9, 13, 14], so mag das deutlich längere Intervall von im Mittel 137 Tagen gegenüber ca. 60-80 Tagen verwundern. Dies liegt an der unterschiedlichen Definition des Begriffs Rezidiv. In der Regel wird als Rezidiv ein Retinitisprogress um mehr als 0,5 pd definiert [8, 17]. Da dies jedoch den klinischen Konsequenzen nicht entspricht, wurde als Studienendpunkt die Erfordernis einer neuen Induktionstherapie definiert. Zusätzlich wurde jedoch der Zeitraum bis zu einem Retinitisprogress um 0,5-1,0 Papillendurchmesser erfasst. Auf diese Weise ist eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien gewährleistet. Die Ergebnisse des Retinitisprogresses um 0,5-1,0 pd entsprechen den Angaben in der Literatur [4, 7, 9, 10, 14].

Jede Einsparung von Infusionen bedeutet für die Betroffenen ein kleines Stück Unabhängigkeit [5]. Bei der gleichen Wochengesamtdosis kann

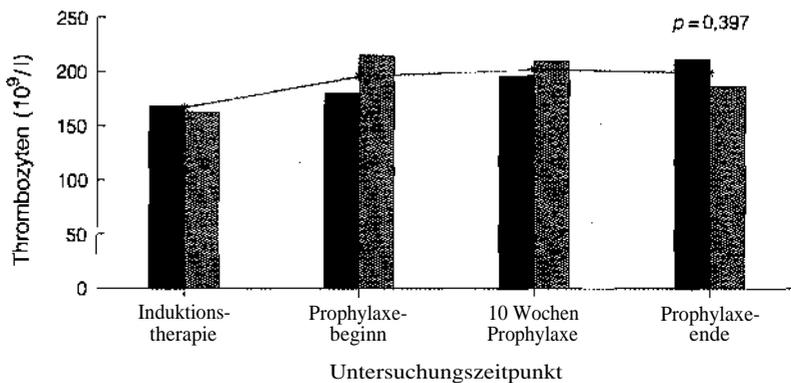


Abb. 8. Änderung der Thrombozytenzahl unter der Ganciclovirmediation (Bedingungen und Symbole wie bei Abb. 7 beschrieben)

ten wir einen Nachteil der 3mal wöchentlichen gegenüber der 5mal wöchentlichen Sekundärprophylaxe der CMV-Retinitis mit Ganciclovir nicht finden, so dass dieses Therapieschema als äquivalent zu dem bekannten betrachtet und damit empfohlen werden kann. Wegen der methodischen Einschränkungen sollten die Patienten unter diesem Therapieregime jedoch kontrolliert werden. Eine prospektive Bestätigung unserer Ergebnisse sollte erwogen werden, wenn auch mittelfristig keine Alternative zu der i. v.-Sekundärprophylaxe der CMV-Retinitis zur Verfügung steht [10].

A new maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis using ganciclovir

Summary

The prophylaxis of cytomegalovirus retinitis reactivation is effective in reducing the risk of blindness and in prolonging the remission interval and time of survival if given daily throughout life. In this study, a newly developed therapeutic regimen with 3 infusions a week was compared to the conventional maintenance therapy of 5 infusions a week using the same total weekly dose. For this purpose, ten patients were given 10 mg ganciclovir/kg 3 times a week (group A), and 18 received 6 mg ganciclovir/kg once daily for 5 days a week (group B). Only patients with newly diagnosed retinitis were included in this study.

Both groups were comparable regarding their general health and ocular state at the beginning of the study. Induction therapy for stabilization of retinitis had to be given for 17.1 and 16.7 days ($P = 0.785$). Visual acuity was 0.5 and 0.7, respectively, at the beginning ($P = 0.128$) and 0.5 each at the end of the study ($P = 0.875$). Fifty-six percent of both groups presented with central retinal involvement at the beginning, whereas it was 56 and 78%, respectively, at the end ($P = 0.250$). The retinitis was found to have progressed more than 0.5 papilla diameters (pd) after 63.8 and 64.0 days ($P = 0.996$) and more than 1 pd after 117.6 and 77.8 days ($P = 0.350$). New induction therapy had to be performed after 147.9 and 131.5 days, respectively ($P = 0.598$). The maintenance therapy had to be interrupted due to side effects for 1.4 and 8.3 days, respectively ($P = 0.185$). According to these results, the prophylaxis of retinitis reactivation with 3 x 10 mg ganciclovir/kg per week is as effective as the established one with 5 x 6 mg/kg per week and can thus be recommended for an improvement in the quality of life for the patients concerned. No problems with this therapy were noted. [Ophthalmologie (1993) 90: 267–273]

Key words

Cytomegalovirus retinitis – AIDS – CMV – Maintenance therapy – Retinitis reactivation – Ganciclovir

Literatur

1. Collaborative DHPG treatment study group (1986) Treatment of serious cytomegalovirus infections with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies. *N Engl J Med* 314:801-805
2. Fabricius EM, Holzer E, Prantl F (1989) Erfahrungen mit DHPG (ganciclovir) – Behandlung der Cytomegalovirus-Retinitis bei AIDS. *Fortschr Ophthalmol* 86: 124–128
3. Gross JG, Bozzette SA, Mathews WC et al. (1990) Longitudinal study of cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 97: 681–686
4. Henderly DE, Freeman WR, Causey DM, Rao NA (1987) Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with ganciclovir. *Ophthalmology* 94: 425–434
5. Hirsch MS (1992) The treatment of cytomegalovirus in AIDS – More than meets the eye. *N Engl J Med* 326:264–266
6. Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, Gottlieb MS, Yee RD, Foos RY (1983) Acquired immune deficiency syndrome: Ocular manifestations. *Ophthalmology* 90:859-873
7. Holland GN, Sidikaro Y, Kreiger AE et al. (1987) Treatment of cytomegalovirus retinopathy with ganciclovir. *Ophthalmology* 94:815-823
8. Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ (1989) A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy: Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. *Arch Ophthalmol* 107: 1759–1766
9. Jabs DA, Newman C, De Bustros S, Polk BF (1987) Treatment of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir. *Ophthalmology* 94:824-830
10. Knospe V, Garweg J, Stoehr A, Albrecht H, Plettenberg A, Fenske S, Olszowski W, Dietrich M (1992) Wirksamkeit und Sicherheit der Erhaltungstherapie mit intravenösem und oralem Ganciclovir zur Rezidivprophylaxe der CMV-Retinitis. Abstract 44, IV. Deutscher AIDS-Kongress, 04/1992, Wiesbaden, Futuramed, München
11. Laskin OL, Cederberg DM, Mills J et al. (1987) Ganciclovir for the treatment and suppression of serious infections caused by cytomegalovirus. *Am J Med* 83:201–207
12. LeHoang P, Girard B, Robinet M et al. (1989) Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 96:865-873
13. Ocular complications of AIDS study group, in collaboration with the AIDS clinical trials group (1992) Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 92:100-106

- ciency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 326:213-220
14. Orellana J, Teich SA, Friedman AH, Lerebours F, Winterkorn J, Mildvan D (1987) Combined short- and long-term therapy for the treatment of cytomegalovirus retinitis using ganciclovir (BWU B759U). *Ophthalmology* 94:831-838
 15. Palestine AG, Stevens G Jr, Lane HC et al. (1986) Treatment of cytomegalovirus retinitis with dihydroxy propoxymethyl guanine. *Am J Ophthalmol* 101:95-101
 16. Pepose JS, Newman C, Bach MC et al. (1987) Pathologic features of cytomegalovirus retinopathy after treatment with the antiviral agent ganciclovir. *Ophthalmology* 94:414-424
 17. Studies of ocular complications of AIDS research group in collaboration with the AIDS clinical trials group. Studies of ocular complications of AIDS. Foscarnet-ganciclovir cytomegalovirus retinitis trial. 1. Rationale, design, and methods. *Controlled Clin Trials* (in press)
 18. Walmsley SL, Chew E, Read SE et al. (1988) Treatment of cytomegalovirus retinitis with trisodium phosphonoformate hexahydrate (Foscarnet). *J Infect Dis* 157: 569 - 572

Dr. J. Garweg
 Universitäts-Augenklinik
 Inselspital
 CH-3010 Bern

Glaucoma surgery. Hrsg.: J. V. Thomas. St. Louis: Mosby 1992. X, 327 S., zahlr. Abb. und Tab., (ISBN 0-8016-5102-6), geb. £ 84.00.

Trotz der Entwicklung neuer Therapieverfahren im Bereich der medikamentösen

Glaukomtherapie und Laserverfahren ist die chirurgische Behandlung der Glaukome keineswegs obsolet geworden. Im Gegenteil, es scheint die konventionelle Glaukomchirurgie nach einer vorübergehenden Periode des Rückgangs wieder an Bedeutung zuzunehmen. Das jetzt vorgelegte neue Buch „Glaucoma Surgery“ trägt dieser Entwicklung Rechnung.

Auf 327 Seiten, reich bebildert mit 500 Abbildungen, wird die ganze Spannweite der Glaukomchirurgie in 24 Kapiteln von 26 Autoren dargestellt, fast alle von ihnen sind in Amerika beheimatet. Trotz der Vielzahl von Autoren wirkt das Buch wie aus einem Guss. Alle Kapitel sind ähnlich strukturiert. Deutliche Überschriften und Gliederungen erleichtern die Orientierung. In den operativen Abschnitten findet sich für die jeweils beschriebene Operation eine Tabelle zu benötigten Instrumenten und Operationsablauf. Man findet sich somit Schnell zurecht. Stark erleichtert wird der Gebrauch dieses Buches durch ein 13seitiges Schlagwortregister, das den Zugang zu den einzelnen Kapiteln noch einmal sehr erleichtert. Bei den Abbildungen handelt es sich ganz überwiegend um Schwarz-Weiss- und zum Teil Halbton-Zeichnungen. Sie stammen aus einer Hand, geben die anatomischen Verhältnisse und den operativen Verlauf übersichtlich wieder und sind von sehr guter Qualität. Lediglich die Schwarz-Weiss-Fotographien im letzten Kapitel können nicht so recht überzeugen, zeigen die bekannte Technik der Phakoemulsifikation bei Glaukomaugen und wären eher verzichtbar. Auf Farbabbildungen wurde wohl aus Kostengründen und sicher zurecht verzichtet.

Das im Vorwort ausgesprochene Ziel der Autoren war es, ein Buch zu schaffen, das als Studienhilfe zur Glaukomchirurgie dienen kann. Um es vorwegzunehmen: es ist ihnen gelungen. Die wichtigsten Glaukomopera-

tionen sind in einer ihrer Bedeutung angemessenen Breite erfasst. Die Techniken sind in nachvollziehbarer Weise beschrieben und illustriert. Besonderes Gewicht wurde gelegt auf die jeweiligen Indikationen, perioperative Behandlungen, die dem Glaukomchirurgen geläufigen möglichen Komplikationen und das zu ihrer Beherrschung Notwendige. Dabei wendet sich das Buch durchaus an den mit der Glaukomchirurgie noch wenig Erfahrenen. Man erkennt dies auch an den kurzen historischen und grundlegenden Übersichten, die aber auch für den Fortgeschrittenen interessant sein mögen.

Natürlich mussten die Autoren eine Auswahl aus dem grossen Gebiet der Glaukomchirurgie treffen. Nicht alles kann erwähnt werden und die persönliche Erfahrung ist nicht zu ersetzen. Die Autoren weisen selber auf diesen Sachverhalt hin. Dennoch mag das Buch nicht nur, aber gerade auch für den wenig Geübten hilfreich sein, denn es wird grosser Wert gelegt auf praktische Hinweise und Lösungsvorschläge für Problemfälle.

Für den deutschen Leser mag die Gewichtung mancher Kapitel ungewöhnlich sein. So erhält die hier kaum noch geübte ungedeckte Filtrationsoperation einen relativ grossen Raum, der vielleicht besser genutzt wäre für eine weitere Diskussion der Anwendung von Antimetaboliten nach studierenden Eingriffen. Auch ein ganzes Kapitel über ophthalmochirurgische Instrumente, die ohnehin je nach Land und Hersteller differieren, scheint verzichtbar. Manche Abkürzung dagegen, die nicht erläutert ist, mag sich dem amerikanischen, nicht jedoch dem deutschen Leser von selbst erschliessen. All dies soll aber die Qualität des Buches nicht in Abrede stellen und mag in weiteren Auflagen verbessert werden. Daß sie folgen werden ist dem Buch zu wünschen!

N. Pfeiffer (Mainz)

